

# Literature review of clinical signs, diagnostic and treatment options for malignant hyperthermia

Modestas Šaulys<sup>1</sup>, Paulius Meškauskas<sup>1</sup>, Valdonė Ališkevičiūtė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania

<sup>2</sup>Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, Department of Anesthesiology, Kaunas, Lithuania

## Abstract

**Background.** Malignant hyperthermia (MH) is a pharmacogenetic disorder of skeletal muscle that presents as a hypermetabolic response to anesthetic gases and the depolarizing muscle relaxant. According to the literature, there is a tendency for MH to develop dramatically in young patients, often of minor procedures and can be fatal if not treated promptly. Malignant hyperthermia is under constant clinical or biomedical study today, and such analysis and research are undoubtedly relevant to discovering the best diagnostic and treatment options.

**Aim.** The purpose of this review is to evaluate scientific literature about etiopathogenesis, diagnostic methods and treatment of malignant hyperthermia based on the most relevant medical research.

**Materials and methods.** A PubMed search was done according to PRISMA guidelines. Following combination of keywords were used: ‘malignant hyperthermia, ‘hypermetabolic syndrome’, ‘complications of anaesthesia’. The screening process included reading titles and abstracts. The most relevant articles were selected. The majority of the publications analysed were published over past 10 years. Risk of bias was evaluated according to QUADAS - 2 criteria.

**Results.** Out of the 1239 scientific publications collected with keywords and filters, 97 potentially relevant studies were left after the elimination of duplicates and a brief analysis of titles and abstracts. Full texts were further screened for final inclusion and 25 studies were included in this.

**Conclusions.** An analysis of the literature suggests that malignant hyperthermia is a rare but fatal disorder. It is important to suspect PH as soon as possible and be prepared to apply treatment protocols. If it is possible to continue analgesia with complete intravenous anesthesia or with a regional analgesic method in the presence of obvious hereditary malignant hyperthermia. Genetic and diagnostic caffeine - halothane test helps prevent PH complications.

**Keywords:** malignant hyperthermia, hypermetabolic syndrome, complications of anaesthesia.

# Literatūros apžvalga apie piktybinės hipertermijos klinikinius požymius, diagnostikos ir gydymo galimybes

Modestas Šaulys<sup>1</sup>, Paulius Meškauskas<sup>1</sup>, Valdonė Ališkevičiūtė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Kaunas, Lietuva

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno Klinikos, Anesteziologijos klinika, Kaunas, Lietuva

## Santrauka

**Įvadas.** Piktybinė hipertermija (PH) yra farmakogenetinis skeleto raumenų sutrikimas, pasireiškiantis hipermetaboliniu sindromu po sąveikos su gariniais anestetikais ir/ar depoliarizuojančiu raumenų relaksantu sukcinilcholinu. Remiantis literatūra, jaunų pacientų PH tendencija smarkiai išsivysto, dažnai dėl nedidelių procedūrų, ir gali būti mirtina, jei nebus nedelsiant gydoma. Remiantis literatūros duomenimis, PH dažniausiai pasireiškia spontaniškai jauno amžiaus pacientams, gali sukelti staigią mirtį. Piktybinė hipertermija šiandien klinikiniu ar biomedicininio požiūriu nagrinėjama nuolat ir, siekiant atrasti geriausius diagnostikos ir gydymo būdus, tokia analizė bei tyrimai yra neabejotinai aktualūs.

**Tikslas:** Šios literatūros apžvalgos tikslas yra aptarti straipsnius, kuriuose analizuojama piktybinės hipertermijos sindromo paveiktų pacientų etiopatogenezė, diagnostika ir gydymas.

**Metodika:** PubMed paieška buvo atlikta pagal PRISMA gaires. Naudotas raktinių žodžių derinys: „piktybinė hipertermija“, „hipermetabolinis sindromas“, „anestezijos komplikacijos“. Įtraukimo kriterijai: į mokslinės literatūros analizę įtraukiami nuo 2010 m. parašyti moksliniai straipsniai ar klinikiniai tyrimai, sisteminės literatūros analizės ar klinikinio atvejo analizės susijusios su piktybinės hipertermijos etiologija, diagnostika ir gydymo galimybėmis. Tyrimų tipas: kontroliuojami klinikiniai tyrimai ar klinikinių tyrimų serija, klinikinių atvejų analizės, sisteminės literatūros analizės kuriuose vertinama skirtingos gydymo ir/ar diagnostikos priemonės, lyginamas gydymo efektyvumas ar diagnostikos tikslumas. Didžioji dalis analizuotų publikacijų buvo išleista per pastaruosius 10 metų. Šališkumo rizika buvo įvertinta pagal QUADAS – 2 kriterijus.

**Rezultatai:** Iš 1239 mokslinių publikacijų, surinktų naudojant raktinius žodžius ir filtrus, pašalinus pasikartojančius duomenis ir trumpai išanalizavus pavadinimus bei santraukas, liko 97 galimai aktualūs tyrimai. Visi tekstai buvo toliau tikrinami, kad būtų galima juos galutinai įtraukti, ir buvo įtraukti 25 tyrimai.

**Išvados:** Atlikus literatūros analizę, galima teigti, jog piktybinė hipertermija yra retas sutrikimas, tačiau letalus. Svarbu kuo greičiau įtarti PH ir būti pasiruošus taikyti gydymo protokolus. Esant galimybei tęsti nuskausminimą su visiška intravenine nejautra ar taikant regioninę nuskausminimo metodą esant akivaizdžiam šeiminei piktybinės hipertermijos paveldimumui. Genetiniai bei diagnostinis kofeino - halotano kontrakcijos testas padeda išvengti PH komplikacijų.

**Raktažodžiai:** piktybinė hipertermija, hipermetabolinis sindromas, anestezijos komplikacijos

## 1. Įvadas

Piktybinė hipertermija (angl. *Malignant hyperthermia*, MH) – tai farmakogenetinis skeleto raumenų sutrikimas, pasireiškiantis kaip hipermetabolinis atsakas į garinius anestetikus, tokius kaip halotanas, sevofluranas, desfluranas, izofluranas ir depoliarizuojantį raumenų relaksantą sukcinilcholį [1]. Taip pat sutrikimas gali retais atvejais pasireikšti žmonėms dėl stresinių veiksnių, tokių kaip intensyvus fizinis krūvis ir aukšta aplinkos temperatūra. Pacientams skubiai turi būti taikomas gydymas, kadangi progresuojančio sutrikimo pasekmė yra širdies sustojimas .

## 2. Metodika

PubMed paieška buvo atlikta pagal PRISMA gaires. Naudotas raktinių žodžių derinys: „piktybinė hipertermija“, „hipermetabolinis sindromas“, „anestezijos komplikacijos“. Įtraukimo kriterijai: į mokslinės literatūros analizę įtraukiami nuo 2010 m. parašyti moksliniai straipsniai ar klinikiniai tyrimai, sisteminės literatūros analizės ar klinikinio atvejo analizės susijusios su piktybinės hipertermijos etiologija, diagnostika ir gydymo galimybėmis. Tyrimų tipas: Kontroluojami klinikiniai tyrimai ar klinikinių tyrimų serija, klinikinių atvejų analizės, sisteminės literatūros analizės kuriuose vertinama skirtingos gydymo ir/ar diagnostikos priemonės, lyginamas gydymo efektyvumas ar diagnostikos tikslumas. Didžioji dalis analizuotų publikacijų buvo išleista per pastaruosius 10 metų. Šališkumo rizika buvo įvertinta pagal QUADAS – 2 kriterijus.

## 3. Rezultatai

### 3.1. Epidemiologija

Piktybinė hipertermija, anot mokslininkų, nėra dažna, tačiau tai yra potencialiai mirtina būklė, galinti pasireikšti perioperaciniu laikotarpiu. Sutrikimų dažnis svyruoja nuo 1:10 000 iki 1: 250 000 atvejų naudojant garinius anestetikus [2]. Tačiau genetinių anomalijų paplitimas pasitaiko dažniau – jis gali paveikti vieną iš 400 asmenų.

Nors piktybinė hipertermija gali išsivystyti anesteziją naudojant pirmą kartą su tomis medžiagomis, kurios, kaip žinoma, sukelia piktybinės hipertermijos epizodą, prieš jį suaktyvinant pacientams reikia vidutiniškai trijų anestetikų dozių [3]. Pažymėtina, kad vyrams šios reakcijos išsivysto dažniau nei moterims santykiu 2:1 [3]. Poveikis yra vienodas tarp visų etninių grupių ir visose pasaulio regionuose. Dažniausiai sutrikimas pasireiškia jauniems žmonėms, o vidutinis visų pacientų, kuriems pasireiškia ši reakcija, amžius yra 18,3 metų. Nustatyta, kad vaikai iki 15 metų amžiaus sudaro 52,1% visų reakcijų. Anksčiausia pagal amžių kada nors patvirtinta piktybinės hipertermijos reakcija yra nustatyta šešių mėnesių amžiaus naujagimiui o vyriausias asmuo, kuriam ji buvo nustatyta – 78 - erių metų [1]. 70 - aisiais mirtingumas nuo piktybinės hipertermijos siekė

64% [4]. Dėka pradėto gydymo dantrolenu, mirtingumas gerokai sumažėjo. Remiantis literatūros duomenimis 1987 – 2006 m mirtingums Šiaurės Amerikoje nuo PH buvo 1,4 proc. [5] PH paplitimas ir mirštamumas Lietuvoje nežinomas.

Manoma, kad autosominiu dominantiniu būdu paveldimos PH jautrumas gariniams anestetikams gali siekti 1 iš 3000 asmenų [6] (nuo 1:3000 iki 1:8500), o naujesni tyrimai rodo, kad genetinių anomalijų paplitimas šiuo metu yra 1 iš 400 [3].

Remiantis literatūros šaltiniais, piktybinė hipertermija gali išsivystyti ne tik žmonėms, bet ir kai kurioms kitoms rūšims, ypač kiaulėms [1]. Tyrimai su kiaulėmis laikomi vertingi, siekiant išsiaiškinti PH patogenezę. Taip pat yra užfiksuota ir aprašyta arklių, šunų ir kitų gyvūnų PH atvejų.

### 3.2. Etiologija ir patogenezė

Piktybinė hipertermija yra laikoma farmakogenetiniu sutrikimu, sukeliančiu hipermetabolinę organizmo reakciją [1]. Etiologija grindžiama raumenų susitraukimo mechanizme dalyvaujančių receptorių mutacija [7]; mutacija susijusi su genu, koduojančiu rianodino receptorių 1 (RyR1) 19 chromosomoje ir CACNA1s geną, koduojantį nuo įtampos priklausomą L tipo kalcio kanalą (dihidropiridino receptorių – DHPR). Pastaraisiais metais buvo aptikta dar viena mutacija, susijusi su PH jautrumu vienoje iš Šiaurės Amerikos vietinių genčių [8], ty STAC3, koduojančio Stac3 baltymą, kuris yra būtinas tinkamam raumenų susitraukimui. RyR1 geno mutacijos yra susijusios ne tik su PH, bet ir su kitomis RyR1 genais susijusių miopatijų. Kai kurie autoriai nustatė, kad minėtų miopatijų atsiradimas gali turėti įtakos PH išsivystymui [9]. Ištirtos trys RyR izoformos:

- RyR1 – randamas skeleto raumenyse,
- RyR2 – išreikštas miokarde,
- RyR3 – randamas centrinėje nervų sistemoje (CNS)

Nervinio impulso inicijuoto raumens susitraukimo metu išsiskiria acetilcholinai iš nervinės galūnėlės, kuris sukelia membranos depoliarizaciją. Pastaroji sukelia DHPR receptoriaus konformacijos pokyčius. Pakitusi DHPR forma aktyvuoja RyR1 receptorių endoplazminio tinklo membranoje, kurie atblokuoja kalcio kanalus per kuriuos išsiskiria kalcio jonai, saugomi endoplazminiame tinkle; vėliau aktinas jungiasi prie miozino ir raumuo susitraukia [10]. Dėl aktyvaus kalcio jonų grįžimo atgal į endoplazminį tinklą, kurį sukelia intraląstelinis kalcio jonų siurblys, raumuo gali atsipalaiduoti, bet tam reikalinga ATP skilimo energija.

PH krizės metu kalcio kanalai yra greitai suaktyvinami po trigerių poveikio. Išsiskiria daug kalcio jonų, dėl kurių raumuo susitraukia. Raumenų rigidiškumas atsiranda dėl nesugebėjimo palaikyti laisvo kalcio kiekį žemiau aktyvinančios raumens susitraukimą ribos, kuri neaktyvintų raumens kontrakcijos [9]. Kalcio koncentracija gali būti sumažinta aktyvavus jonų kanalų siurblius, bet tam reikalingi energijos resursai naudojant ATP. Skilimo metu išsiskiria dideli kiekiai šiluminės energijos, todėl būdinga hipertermija. Skeleto raumenų hipermetabolizmas sukelia specifinį metabolinį chaosą. Padidėjęs deguonies suvartojimas lemia padidėjusį anglies dioksido išskyrimą. Keičiasi

aerobinė medžiagų apykaita į anaerobinį metabolizmą [11]. Ko pasekoje padidėja laktatų kiekis, ryškėja acidozė. Kuomet ATP gamyba nebeįmanoma, ir kūno temperatūra yra aukšta, sukeliama raumens ląstelės destrukcija (rbdomiolizė).

### 3.3. Klinika

PH reakcija gali pasireikšti bet kuriuo operacijos metu, taip pat pooperaciniu laikotarpiu [12,13]. Jos eiga gali būti labai staigi, arba jos požymiai ir simptomai gali vystytis lėtai ir netipiškai. Ankstyva diagnozė ir tikslinė terapija gali išgelbėti paciento gyvybę.

Klasikiniai piktybinės hipertermijos požymiai yra hipertermija, tachikardija, tachipnėja, padidėjusi anglies dioksido gamyba, padidėjęs deguonies suvartojimas, acidozė, hiperkalemija, raumenų rigidiškumas ir rbdomiolizė [14]. Visa minėti požymiai yra susiję su hipermetaboliniu atsaku. Kūno temperatūros padidėjimas taip pat laikomas vienas pagrindinių požymių. Yra nustatyta, kad padidėjusi temperatūra – tai pasitaikantis pirmas–trečias anksčiausias požymis, kuris pasireiškia maždaug 63,5% atvejų ištikus piktybinės hipertermijos reakcijai [15]. Pažymėtina, kad daugumos pacientų, kuriems taikoma bendroji nejautra, yra reikalinga stebėti kūno temperatūrą ilgiau nei 30 min.; ir kad būtina visiems pacientams, kuriems anestezija trunka ilgiau nei 60 min. [16]

Temperatūros kilimas laipsniškas: gali būti pastebima hipertermija, kada kas penkias minutes kūno temperatūra pakyla 1 – 2 °C [17]. Gali pasireikšti ir sunki hipertermija

(kai temperatūra aukštesnė nei 44 °C), dėl kurios žymiai padidėja deguonies suvartojimo poreikis. Tokiu atveju taip pat yra būdinga aktyvi organizmo etCO<sub>2</sub> gamyba, gyvybiškai svarbių organų funkcijų sutrikimai.

Nekontroliuojamas hipermetabolizmas sukelia kvėpavimo nepakankamumą ir daugeliu atveju metabolinę acidozę dėl per greito energijos atsargų ir adenozino trifosfato (ATP) suvartojimo. Negydoma ir ilgai besitęsianti miocitų žūtis ir rbdomiolizė sukelia gyvybei pavojingą hiperkalemiją; mioglobinurija gali sukelti ūminį inkstų nepakankamumą.

Kitos gyvybei pavojingos komplikacijos yra diseminuota intravazalinė koaguliacija (DIK sindromas), stazinis širdies nepakankamumas, žarnyno išemija. Literatūros duomenimis, kai kūno temperatūra pakyla daugiau nei 41°C, DIK yra įprasta mirties priežastis.

### 3.4. Diagnostika

Pirmieji simptomai yra kramtymo raumens spazmas, hiperkapnija ir tachikardija [13]. Hiperkapnija gali būti laikoma specifiškiausiu simptomu, kuris pasitaiko daugiau nei 90% atvejų [6]. Tik 8% atvejų hipertermija vienas iš pirmųjų simptomų; todėl tai nėra būtinas simptomas, diagnozuojant PH reakciją [14,18].

Pradinė PH diagnozė gali būti patvirtinta naudojant piktybinės hipertermijos klinikinę vertinimo laipsniais skalę (angl. *Clinical Grading Scale (CGS) for Malignant Hyperthermia*) [19]. Skalė apima šešias PH simptomų grupes: raumenų rigidiškumą,

raumenų destrukciją, respiracinę acidozę, temperatūros padidėjimą, širdies veiklos sutrikimą ir kai kuriuos kitus požymius, pvz.

simptomų grįžtamumas po gydymui skirto dantroleno. PH diagnozė grindžiama surinkus 50 balų ir daugiau (1 ir 2 lentelės).

**Lentelė 1** Piktybinės hipertermijos klinikinės vertinimo laipsniais skalės (angl. *Clinical Grading Scale (CGS) for Malignant Hyperthermia*) interpretavimas [20]

Score	Grade	MH likelihood
0	1	Almost never
3-9	2	Unlikely
10-19	3	Less than likely
20-34	4	More than likely
35-49	5	Very likely
>=50	6	Almost certain

**Lentelė 2.** Piktybinės hipertermijos vertinimo skalė (CGS) [20]

Parameter	Score
<b>Muscle rigidity</b>	
Generalized muscular rigidity	15
Masseter spasm following succinylcholine	15
<b>Muscle breakdown</b>	
CK > 20 000 IU L <sup>-1</sup> 1 with succinylcholine	15
CK > 10 000 IU L <sup>-1</sup> without succinylcholine	15
Cola coloured urine in the perioperative period	10
Myoglobin in urine > 60 µg L <sup>-1</sup>	5
Myoglobin in serum > 170 µg L <sup>-1</sup>	5
Potassium > 6 mEq L <sup>-1</sup>	3
<b>Respiratory acidosis</b>	
etCO <sub>2</sub> > 55 mm Hg with appropriately controlled ventilation	15
PaCO <sub>2</sub> > 60 mm Hg with appropriately controlled ventilation	15
etCO <sub>2</sub> > 60 mm Hg mm Hg with spontaneous ventilation	15
PaCO <sub>2</sub> > 65 mm Hg Hg with spontaneous ventilation	15
Inappropriate* hypercapnia (in anaesthesiologist's judgment)	15
Inappropriate* tachypnoea	10
<b>Temperature increase</b>	
Inappropriate* rapid increase in temperature (in anesthesiologist's judgement)	15
Inappropriate* temperature increase > 38.8C in the perioperative period	10
<b>Cardiac involvement</b>	
Inappropriate sinus tachycardia	3
Ventricular tachycardia or ventricular fibrillation	3
<b>Others</b>	
Arterial blood BE < -8 mEq L <sup>-1</sup>	10
Arterial blood < 7.25	10
Quick subsidence of symptoms after dantrolene	5

*Inappropriate in a given clinical situation or/and in the anaesthesiologist's judgement.  
CK – creatine kinase, etCO<sub>2</sub> – end-tidal carbon dioxide concentration,*

*PaCO<sub>2</sub> – partial concentration of carbon dioxide in arterial blood, BE – base excess*

„Auksiniu standartu“ diagnozuojant PH yra laikomas in vitro kontraktūrinis testas (IVCT) [1]; jo jautrumas yra 99% ir specifiškumas 94%. [21]. Procedūra yra invazinė ir apima raumenų biopsiją (dažniausiai – keturgalvis šlaunikaulis) taikant vietinę nejautrą be reaktyvių PH trigerių. Testas turi būti atliekamas akredituotoje laboratorijoje per 5 valandas po biopsijos. EMGH gairėse nurodyti tikslūs biopsijos mėginio matmenys taip pat jo saugojimo ir transportavimo sąlygos. Mėginys veikiamas halotano-kofeino medžiagomis nustatytomis sąlygomis pagal EMGH protokolą [18]. Genetiniai tyrimai yra mažiau specifiški nei IVCT [22]. Pagrindinis jų pranašumas yra didesnis prieinamumas. Be to, genetiniai tyrimai yra pigesni, palyginti su IVCT. Todėl yra galimybė genetiniams tyrimams tapti PH rizikos grupių skringavimui.

### 3.5. Gydymas

Piktybinės hipertermijos būklė gydoma dantrolenu: tai yra vienintelis šiandien žinomas vaistas, sukurtas specialiai

piktybinės hipertermijos gydymui [22, 23]. Dantrolenas slopina DHPR priklausomai nuo RyR1. Nustatyta, kad ši medžiaga prisijungia prie konkrečios RyR1 baltymo vietos ir sumažina RyR1 kanalo aktyvumą nepažeistose raumenų ląstelėse.

Pagal Europos Piktybinės Hipertermijos Grupės (EMHG) gaires, PH krizės atveju gydymą reikia pradėti kaip įmanoma greičiau [19]:

1. nedelsiant nutraukti visus vaistus, kurie gali sukelti PH reakciją;
  2. kreiptis pagalbos;
  3. pradėti hiperventiliaciją (padidinti minutinę ventiliaciją 2–3 kartus nei normalus) su 100% didelio srauto deguonies terapija;
  4. jeigu įmanoma nutraukti operaciją; esant galimybei apsvarstyti visiškai intraveninę nejautrą ar regioninę nuskausminimo alternatyvą;
  5. negaišti laiko keičiant anestezijos aparato kvėpavimo kontūrą; garintuvas turi būti pašalintas;
  6. sušvirkškite dantroleną kuo greičiau [14].
- Esminiai valdymo elementai ir PH krizės gydymas pristatomas lentelėje 3.

**Lentelė 3.** Piktybinės hipertermijos simptomis gydymas pagal Europos Piktybinės Hipertermijos grupę (EMHG) ir Jungtinių Valstijų Piktybinės Hipertermijos Asociacijos (MHAUS) rekomendacijos [24].

<b>Hyperthermia</b>	<b>Hyperkalaemia</b>	<b>Acidosis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cold i.v. fluids: 2 – 3L 0.9% NaCl 4.C</li> <li>• Ice packs over the neck, groins and under armpits</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusion of glucose with insulin</li> <li>• CaCl<sub>2</sub> 10mg kg - 1 i.v.</li> <li>• Dialysis/CRRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperventilation</li> <li>• Bicarbonates at pH &lt; 7.2</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastric, bladder, rectum lavage with cold fluids</li> <li>• Therapeutic hypothermia</li> <li>• Stop cooling at temp. &lt; 38.5.C</li> </ul>	<b>Arrhythmias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarone 300mg i.v.</li> <li>• b-blocker</li> <li>• Calcium channel blockers must not be used</li> </ul>	<b>Forced diuresis &gt; 2mL kg - 1 h-1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Furosemide 0.5 mg kg-1</li> <li>• Mannitol 1 g kg-1</li> <li>• Crystalloids</li> </ul>
--	--	--

Priklausomai nuo šaltinių, pradinė dantroleno dozė yra 2–2,5mg/kg [19]. Rekomenduojama dozė EMHG yra 2mg/kg [14]. Dozę reikia kartoti kas 5 min., kol paciento būklė stabilizuosis. Maksimali dozė yra 10mg/kg per 24h. Remiantis MHAUS gairėmis, naudoti didesnes dozes yra leistina, jei paciento būklė kritinė. [18]. Jeigu skiriant adekvačias dozes gydymas neefektyvus, reikėtų apsvarstyti alternatyvią diagnozę. Dantrolenas tiekiamas 20 mg buteliukais; turinys kiekvienas turi būti ištirpintas 60ml sterilaus vandens (paprastai pridedamas), kad gautumėte koncentraciją 0,33 mg /1ml. Dantroleno tirpinti negalima 0,9% natrio chlorido tirpale [24]. Suaugusiam pacientui gali prireikti net 35 – 50 buteliukų [25]. Kiekviename dantroleno buteliuke taip pat yra 3 g manitolio, į kurį reikėtų atsižvelgti taikant tolimesnį simptominių gydymą.

#### 4. Išvados

Atlikus literatūros analizę, galima teigti, jog piktybinė hipertermija yra retas sutrikimas, tačiau letalus. Svarbu kuo greičiau įtarti PH ir būti pasiruošus taikyti gydymo protokolus. Esant galimybei tęsti nuskausminimą su visiška intravenine nejautra ar taikant regioninį nuskausminimo metodą esant akivaizdžiam šeiminės piktybinės hipertermijos paveldimumui. Genetiniai bei

diagnostinis kofeino - halotano kontrakcijos testas padeda išvengti PH komplikacijų.

#### Literatūros šaltiniai

1. Chambers D, Paulden M, Paton F, Heirs M, Duffy S, Craig D, et al. Sugammadex for the reversal of muscle relaxation in general anaesthesia: a systematic review and economic assessment. 2010 Jul 1;14(39):1–211.
2. Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. 2009 Oct 1;109(4):1162–6.
3. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Malignant Hyperthermia Deaths Related to Inadequate Temperature Monitoring, 2007–2012: A Report from The North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. 2014;119(6).
4. Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. 2010 Oct 1;105(4):417–20.
5. Donnelly AJ. Malignant hyperthermia. Epidemiology, pathophysiology, treatment. 1994 Feb 1;59(2):393–5, 398–400, 403–5.



6. Mullins MF. Malignant Hyperthermia: A Review. 2018 Oct 1;33(5):582–9.
7. Migita T, Mukaida K, Kobayashi M, Hamada H, Kawamoto M. The severity of sevoflurane-induced malignant hyperthermia. 2012 Mar 1;56(3):351–6.
8. Li W, Zhang L, Liang Y, Tong F, Zhou Y. Sudden death due to malignant hyperthermia with a mutation of RYR1: autopsy, morphology and genetic analysis. 2017 Dec 1;13(4):444–9.
9. Bandschapp O, Girard T. Malignant hyperthermia. 2012;142:w13652.
10. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in north america from 1987 to 2006: a report from the north american malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. 2008 Apr;108(4):603–11.
11. Cieniewicz A, Trzebicki J, Mayzner-Zawadzka E, Kostera-Pruszczyk A, Owczuk R. Malignant hyperthermia - what do we know in 2019? 2019;51(3):169–77.
12. Gonsalves SG, Ng D, Johnston JJ, Teer JK, Stenson PD, Cooper DN, et al. Using exome data to identify malignant hyperthermia susceptibility mutations. 2013 Nov;119(5):1043–53.
13. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. 2018 Jun 1;65(6):709–21.
14. Johannsen S, Schuster F. [Malignant Hyperthermia - Update on Pathophysiology, Diagnostics and Treatment]. 2019 Sep 1;54(9):527–37.
15. GONSALVES SG, NG D, JOHNSTON JJ, TEER JK, STENSON PD, COOPER DN, et al. Using Exome Data to Identify Malignant Hyperthermia Susceptibility Mutations. 2013;119(5):1043–53.
16. Britt BA. Malignant hyperthermia. 1985 Nov;32(6):666–78.
17. Gregory H, Weant KA. Pathophysiology and Treatment of Malignant Hyperthermia. 2021;43(2):102–10.
18. Cieniewicz A, Trzebicki J, Mayzner-Zawadzka E, Kostera-Pruszczyk A, Owczuk R. Malignant hyperthermia - what do we know in 2019? 2019;51(3):169–77.
19. Malandrini A, Orrico A, Gaudio C, Gambelli S, Galli L, Berti G, et al. Muscle biopsy and in vitro contracture test in subjects with idiopathic HyperCKemia. 2008 Oct;109(4):625–8.
20. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. 2015 Aug 4;10:93.
21. Halliday NJ. Malignant hyperthermia. 2003 Sep;14(5):800–2.
22. Hopkins P., Rüffert H, Snoeck M., Girard T, Glahn KP., Ellis F., et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. 2015 Oct;115(4):531–9.
23. In J, Ahn EJ, Lee DK, Kang H. Incidence of malignant hyperthermia in patients undergoing general anesthesia: Protocol for a systematic review and meta-analysis. 2017;96(49):e9115.
24. Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeyesundera D, Massey C, Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129

malignant hyperthermia susceptible probands. 2014 Feb;118(2):381–7.

25. Rüffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, et al. Consensus guidelines on perioperative

management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. 2021 Jan 1;126(1):120–30.